

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 30270

(54)

Nouveau produit pour le traitement curatif et préventif du tissu conjonctif.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/00, 35/78.

(22)

Date de dépôt 8 octobre 1976, à 15 h 5 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 18 du 5-5-1978.

(71)

Déposant : CARIEL Léon, résidant en France.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet René G. Dupuy et Jean M. L. Loyer, 14, rue La Fayette, 75009 Paris.

L'invention se rapporte à un produit tendant notamment à la réfection, à la réparation et surtout à la restauration du tissu conjonctif.

Ce produit a une action curative efficace quant à la résorption
5 des marques (sillon et décoloration) des vergetures ou cicatrices.

Dans une de ses variantes il peut être également restauré le tissu élastique artériel vasculaire en particulier dans le cas d'artériosclérose.

Bien que l'on soit maintenant suffisamment informé sur le processus d'hyperplasie régénératrice des tissus humains en général,
10 la résorption de ces marques reste encore un problème qui n'a pas trouvé une solution satisfaisante.

L' " ENCYCLOPEDIA UNIVERSALIS " (vol. 13 page 1079 et suivantes) mentionne que la capacité latente de régénération de ces tissus
15 est fonction de leur index mitotique et que seuls les tissus du groupe I (index de 0,5 à 30) connaissent une régénération réelle, ce sont l'épiderme, la muqueuse intestinale, les tissus hémato-poïétiques.

Reprenant la théorie récente de la cicatrisation due à Lindsay
20 et Burch (publiée dans le Canadian Journal of Surgery Vol. VII - 1964) cet article rappelle qu'en cas d'agression du tissu conjonctif sous-cutané c'est-à-dire en cas d'atteintes dues à des facteurs exogènes, telles que les cicatrices linéaires résultant de blessures ou d'incisions ou les vergetures conséquences d'une
25 distension anormale momentanée du derme, les fibres collagènes secrétées par les fibroblastes en mûrissant se contractent et oblitèrent les vaisseaux ne laissant qu'une marque de coloration laiteuse avasculaire constituée de collagène et dans lequel ne subsiste que de très rares noyaux cellulaires.

30 Les marques en cause apparaissent donc comme être la conséquence d'une simple réparation du tissu sous-jacent avec arrêt du développement du réseau vasculaire, masquée par la régénération réelle mais limitée au revêtement épithélial.

A l'époque actuelle on est encore réduit à des hypothèses ou
35 suppositions quant au processus de développement des cellules.

Le biologiste américain Paul Weiss propose un modèle de régulation de ce développement grâce à un facteur inhibiteur. C'est
aux anglais Bullough & Laurence que reviennent les recherches
expérimentales faites sur l'épiderme qui mettent en évidence la
40 présence dans celui-ci d'une substance chimique très complexe,

inhibitrice des mitoses, et dont la concentration diminue au voisinage d'une lésion pathologique, cet inhibiteur intracellulaire (pour lequel on a proposé le nom de Chalongne) propre à chaque tissu étant probablement synthétisé dans l'épiderme. Cet inhibi-
5 teur épidermique a été semble-t'il isolé, il s'agirait d'une glycoprotéine dont le poids moléculaire serait compris entre 30.000 et 40.000.

On peut donc admettre que le développement cellulaire des fibro-
blastes mobilisés dans le tissu sous-cutané et des bourgeons vas-
10 culaires qui se forment en prolongement des vaisseaux rompus ou incisés est dû à un facteur extra-cellulaire humoral agissant en antagonisme du facteur intra-cellulaire inhibiteur. En résumé la résorption des vergetures et des cicatrices consiste à provoquer une reprise du développement des cellules vascularisées, soit par
15 une action stimulante, soit en annihilant l'action inhibitrice du facteur régulateur intracellulaire.

Il s'agit donc d'un problème de régulation nouveau pour lequel le savoir médical consigné ou non dans la littérature ne fournit aucun enseignement utile.

20 Celui-ci se résume d'ailleurs à peu de choses même en ce qui concerne les effets thérapeutiques dans des domaines voisins.

Quand on parle de développement de cellule on pense évidemment à ce que l'on appelait autrefois l'action vulnérable ou cicatri-
sante.

25 Il a été rappelé précédemment que le processus de régénération entre en action dès l'agression dont est victime le tissu, il n'y a donc pas besoin de mettre en jeu un facteur extracellulaire.

En définitive l'action " vulnérable " se résume souvent à une action vasoconstrictive associée à une action hémostatique et
30 quelquefois aussi à une action antiseptique (par exemple le Millefeuille a la réputation d'être un vulnérable puissant efficace contre le " staphylococcus aureus ").

Cette action vaso-constrictive n'est qu'un cas particulier de l'astringence telle que la définit Leclerc dans son " PRECIS DE
35 PHYTOTHERAPIE " (Masson éd. 1973).

Leclerc attribut l'astringence au tanin et l'action hémostatique à un homogluco-side : la pectine qui, sous l'influence d'un ferment, la pectase se transforme en acide pectique et à laquelle
40 MM. Violle & de St Rat ont reconnu un pouvoir hémostatique très net par augmentation de la coagulabilité du sang.

Il est évident que la fonction astringente n'est pas le monopole des tanins puisque de nombreux astringents notoires n'en comporte pas (par exemple : l'alun, le perchlorure de fer, le citron, l'arnica, le millepertuis).

5 Il faut d'ailleurs noter que l'action vulnérable et astringente qui est vaso-constrictive dans le cas de plaies ouvertes, vont à l'opposé de l'action recherchée dans le cas de la résorption des marques où au contraire on recherche une prolifération des cellules vascularisées.

10 Toutes les plantes à tanins ne sont pas données comme plantes vulnérables bien qu'astringentes, il s'ensuit que tous les tanins n'ont pas des propriétés identiques.

Cela est confirmé par les nombreux essais cliniques auxquels s'est livré le Demandeur, en utilisant des préparations galéniques à base de diverses plantes à tanins.

15 Il semble que le terme " tanin " recouvre d'ailleurs diverses acceptions ce qui ne facilite pas les recherches, il s'applique selon les auteurs aux " tanoïdes ", aux " tanosides " ou aux " tanides ".

20 MM. Perrot & Goris (voir aussi Paris et Moyse Matière Médicale Masson éd. 1976) désignent par tanoïdes les composés complexes taniques existant dans la cellule végétale et réservent le nom de tanosides aux tanins glucosidiques et celui de tanides aux composés ou dérivés taniques polyphénoliques ne contenant pas ou plus d'ose.

25 Si on a réussi de nos jours à déceler les principes actifs d'un certain nombre de plantes, c'est-à-dire les constituants doués d'une activité pharmacologique et par suite responsables de l'emploi en thérapeutique, Paris et Moyse (Matière Médicale Masson Ed. Tome I page 63) font remarquer que " l'action d'une
30 drogue ne se ramène jamais à celle de son constituant actif principal (la quinine ne remplace pas toujours l'écorce de Quinquina) ... à côté des principes actifs il existe des substances dites adjuvantes qui peuvent en renforcer l'action ... parfois la pro-
35 longer et la modifier. (sic) ".

Page 208 de ce même ouvrage les auteurs rappellent qu'il ne faut pas oublier que la drogue totalen'agit pas toujours comme ses constituants isolés, il peut y avoir synergie et dans des cas plus rares antagonisme.

40 Dans des cas donc, lorsque le constituant est parfaitement

identifié en regard de l'activité pharmacologique désirée, on a intérêt à éliminer les adjuvants. Au contraire dans les cas où le ou les constituants sont imprécis, on doit conserver tous les principes actifs de la plante. Malheureusement les plantes sont rarement utilisées à l'état frais en pharmacie, cela suppose donc des manipulations et des extractions, opérations qui peuvent altérer la composition initiale.

On sait qu'une dégradation enzymatique peut se produire lors de la déshydratation de la plante tant que la quantité d'eau reste supérieure à 5 ou 10 %. Il survient des hydrolyses, des oxydations, des polymérisations pouvant affecter les produits actifs. C'est ainsi que beaucoup de ceux-ci sont dissous dans le suc vacuolaire (hétérosides, alcaloïdes, tanins, pigments flavoniques et anthocyaniques) et sont facilement altérés par les enzymes.

Le pharmacognosiste distingue deux méthodes de conservation des plantes médicinales : l'inhibition enzymatique provisoire (dessiccation, cryodessiccation ou lyophilisation par exemple) et la stabilisation qui vise la destruction irréversible de ces catalyseurs biologiques. Cela explique l'éclipse très importante des simples en thérapeutique au moment où le laboratoire a remplacé l'officine, l'échelle industrielle ne respectant pas toujours les précautions de la préparation magistrale.

Des essais cliniques effectués avec des extraits de nombreuses plantes réputées pour comporter des tanins, obtenus par des méthodes non destructives des principes actifs, ont montré que certaines tanoïdes étaient efficaces dans le but recherché alors que d'autres ne l'étaient pas, sans qu'il soit possible d'établir avec certitude si l'efficacité constatée était le fait du tanide ou du ou des esters phénoliques correspondants souvent qualifiés d'hétérosides, voire des tanases.

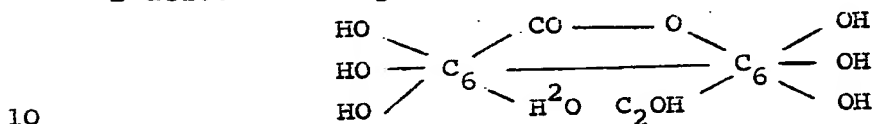
Dans le cas présent où l'on ignore tout de l'activité propre à chaque constituant, il y a le plus grand intérêt à conserver l'intégralité de ceux-ci, d'autant plus que l'on peut soupçonner même les lipases et tanases de jouer un rôle sinon prépondérant du moins important sur le plan synergique.

Des analyses chimiques poussées ont fait apparaître que les plantes efficaces comportaient des complexes tanoïdes de compositions chimiques apparentées.

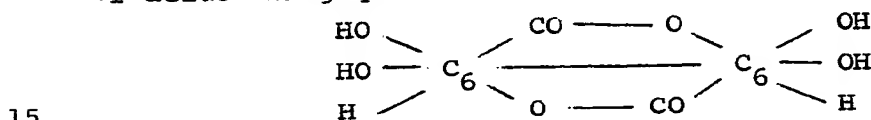
C'est ainsi que le Demandeur a ainsi constaté que la plante devait comporter des structures triphénoliques. Il apparaît même

que parmi tanoïdes triphénoliques, les tanoïdes conduisant à un tanide du type depside avaient une efficacité améliorée. On sait que dans les di-acides de ce type, une des molécules d'acide estérifie la fonction phénol de l'autre autrement dit les noyaux sont fermés par une liaison éther -O-.

Parmi les tanides pyrogalliques on peut citer comme depsides :
- l'acide lutéolique :



- l'acide ellagique :

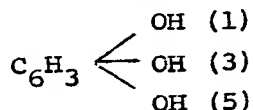


Les ellagi-tanins qui donnent par hydrolyse l'acide ellagique se trouvent dans les combretacés exotiques du genre Terminalia (notamment le Terminalia Chebula Rets de l'Inde dont les fruits les Myrobalans renferment plus de 20 % de tanins galliques dont le plus connu la corilagine est hydrolysable en glucose et acides gallique et ellagique) dans certaines Geraniacées comme le Géranium Robertianum (Géranion) qui comprend 35 % de tanin à noyau ellagique. Un tanin de même type se trouve dans les gousses de Caesalpina Coriaria (DIVI-DIVI) dans les fruits d'une autre Caesalpiniées le Prosopis dulcis (Algarobilles) aussi dans la Salicaire et la Busserole.

Parallèlement au pyrogallol



se trouve un autre triphénol le Phloroglucinol



qui conduit aux tanins phlorogluciques, ceux que l'on trouve dans l'Agrimonia eupatoria (Aigremoine) dans la Fougère mâle (Dryopteris filixmas) dans les Tanaïsiées (Tanacetum) (6 % dans les fleurs et 9 % dans les feuilles) dans la Vigne (Vitis vinifera).

Selon Goris et Liot (Pharmacie galénique Tome 1 page 124) un tanin ne contient que rarement un seul composé phénolique, le

plus souvent les noyaux se trouvent soudés.

On trouve souvent réunis dans un même tanin ou juxtaposés dans un même tanoside :

- divers noyaux pyrogalliques (par exemple : noyer - chêne - Busserole.
 - les noyaux pyrogalliques et catéchiques (par exemple : tilleul, kinkeliba - Airelle - Bistorte.
 - les noyaux pyrogalliques et phlorogluciques (Hamamélis).
 - les noyaux phlorogluciques et pyrocatéchiques.
- 10 La pharmacopée enseigne que les extraits liquides de plantes sont dans le rapport 1/5 par rapport au poids utilisé de plante déshydratée.

Un kilogramme d'extrait liquide d'aigremoine est ainsi obtenu par exemple à partir de 5 kgs de feuilles mondées et de sommités fleuries, le tout déshydraté (Codex 1818-1884). Pour d'autres plantes la partie intéressante peut être différente par exemple la plante entière (sans les racines) comme pour le Géranion (Codex 1818), les fruits comme dans les myrobalans de la Terminalia Chebula et l'Algobille, les gousses comme dans la Caesalpinia DIVI-DIVI, les racines ou les rhizomes comme pour la Rhubarbe et la Bistorte (Codex 1908).

Les différents " Codex " et " Pharmacopée Française " renseignent la partie de la plante à traiter.

Exemple I pour traitement percutané.

25	Extrait liquide d'Aigremoine	6 gr
	Solution propylèneglycol 50 %	1 ml
	eau distillée 50 %	
	Solution hydroalcoolique de	
	dioctylsulfo-succinate de sodium	0 ml,05

30 Exemple II pour traitement sous forme de crème.

25 à 30 gr d'extrait hydroglycolique
de Géranion

pour 75 à 70 gr d'excipient classique.

Parmi les extraits hydroglycoliques, le Demandeur donne la
35 préférence à ceux vendus par les Laboratoires Galéniques Vernin sous la marque " Phythélènes ".

Bien entendu pour d'autres formes d'administrations voies :
buccale, parentérale, rectale, les effets secondaires déjà connus
des plantes utilisées (par exemple : diurétique, laxatif,
40 vomitif, etc.) doivent être contrebalancés par des additifs

inhibiteurs ou compensateurs de ces effets soit par incorporation dans le produit thérapeutique lui-même, soit par traitement conjugué.

- 5 La durée du traitement curatif doit tenir compte de l'importance de la surface lésée et de l'ancienneté de la marque et de l'âge du patient.

En principe ce traitement s'effectue par massage journalier de cinq (5) ml du produit percutané (par exemple celui formulé à l'exemple 1 ou similaire) sur la zone lésée.

- 10 La durée du traitement est de un à trois mois.

Au bout de trois semaines on remarque en général un commencement de coloration du collagène apparent puis, petit à petit une diminution de la largeur de la marque, jusqu'au moment où celle-ci réduite à une simple ligne est pratiquement invisible.

REVENDICATIONS

- 1 - Produit médicamenteux tendant à la restauration du tissu conjonctif caractérisé en ce qu'il comporte essentiellement un dérivé triphénolique.
- 5 2 - Produit médicamenteux selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il a une action curative en vue de la résorption des marques (sillon et/ou décoloration) résultant de l'agression du tissu conjonctif sous-cutané due à des facteurs exogènes telles que les cicatrices linéaires (blessures ou incisions) et les vergetures,
- 10 3 - Produit médicamenteux selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il agit en vue de restaurer le tissu élastique artériel et vasculaire notamment dans le cas d'artériosclérose.
- 4 - Produit médicamenteux selon la revendication 1 à action curative selon l'une ou l'autre des revendications 2 ou 3 caractérisé en ce que le dérivé triphénolique est un acide triphénolique.
- 15 5 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 1 à action curative selon l'une ou l'autre des revendications 2 ou 3 caractérisé en ce que le dérivé triphénolique est un tanoïde.
- 20 6 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 5 caractérisé en ce que tanoïde est du groupe pyrogallique.
- 7 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 6 caractérisé en ce que ce tanoïde comporte au moins un constituant qui par fusion potassique ou hydrolyse permet d'obtenir un acide
- 25 7 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 6 caractérisé en ce que ce tanoïde comporte au moins un constituant qui par fusion potassique ou hydrolyse permet d'obtenir un acide triphénol depside.
- 8 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 7 caractérisé en ce que ce constituant est un ellagi-tanin ou un hamamelitanin.
- 9 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 8 caractérisé en ce que le tanoïde est un extrait de combretacées du genre Terminalia.
- 30 10 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 8 caractérisé en ce que le tanoïde est un extrait de Géranium Robertianum (Géranion).
- 35 11 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 8 caractérisé en ce que le tanoïde est un extrait de CAESALPINCEES comme les gousses de Caesalpinia Coriaria (DIVI-DIVI) ou des fruits du Prosopis dulcis (Algarobilles).
- 12 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 8 caractérisé en ce que le tanoïde est un extrait de CAESALPINCEES comme les gousses de Caesalpinia Coriaria (DIVI-DIVI) ou des fruits du Prosopis dulcis (Algarobilles).

térisé en ce que le tanoïde est un extrait de *Lythrum Salicaria* (Salicaire).

- 13 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 8 caractérisé en ce que le tanoïde est un extrait d'*Arbutus Uva ursi* L. (Busserole ou raisin d'ours).

14 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il comprend un tanoside qui est associé dans le tanoïde à un acide gallique de préférence depside.

- 15 15 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il comprend une tanase qui est associée dans le tanoïde avec un tanoside et un acide gallique de préférence depside.

16 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 5 caractérisé en ce que le tanoïde est du groupe phloroglucique.

- 15 17 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 16 caractérisé en ce que ce tanoïde phloroglucique est un extrait d'*Agrimonia eupatoria*.

18 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 16 caractérisé en ce qu'il comprend un extrait de *Rubus fruticosus*.

- 20 19 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 6 ou la revendication 16 caractérisé en ce qu'il comprend en outre un dérivé diphénolique.

- 20 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 19 caractérisé en ce que ce dérivé diphénolique est du groupe du pyrocatechol.

- 21 - Produit phytothérapeutique selon les revendications 19 et 20 caractérisé en ce que le produit actif secondaire est un extrait de Potentilles (*Potentilla*) : Tormentille (*Potentilla Tormentilla*, Anserine (*Potentilla anserina*), Quintefeuille (*Potentilla reptans*).

22 - Produit phytothérapeutique selon les revendications 19 et 20 caractérisé en ce que le produit actif secondaire est un extrait de Rhubarbe Officinale (*Rheum palmatum* L).

- 35 23 - Produit phytothérapeutique selon les revendications 19 et 20 caractérisé en ce que le produit actif secondaire est un extrait de Bistorte (*Polygonum bistorta* L).

24 - Produit phytothérapeutique selon les revendications 19 et 20 caractérisé en ce que le produit actif secondaire est un extrait de Tilleul (*Tilia*).

- 40 25 - Produit phytothérapeutique selon les revendications 19 et

20 caractérisé en ce que le produit actif secondaire est un extrait de Kinkeliba (*Combretum micranthum*).

26 - Produit phytothérapeutique selon les revendications 19 et 20 caractérisé en ce que le produit actif secondaire est un extrait de Airelle Myrtille (*Vaccinium Myrtillus*).

27 - Produit phytothérapeutique pour traitement percutané caractérisé en ce qu'il comporte un extrait liquide (aqueux, alcoolique ou glycolique) visé à l'une des revendications 9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 17 - 18 - 21 - 22 - 23 - 24 - 25 - 26 associé à un
10 véhicule percutant comprenant d'une part une solution propylène-glycol/eau distillée à 50/50 % et une solution hydroalcoolique de dioctylsulfo-succinate de sodium.

28 - Produit phytothérapeutique selon la revendication 27 caractérisé en ce que l'extrait liquide est hydroglycolique obtenu par
15 un procédé non destructif d'aucun composant tel que 1 kg d'extrait est obtenu à partir de 5 kgs de la plante en cause.

This Page Blank (uspto)